

ХОЛЕЦИСТОКИНИН СЫВОРОТКИ КРОВИ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВАРИАНТНОСТЬ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Немцов Л. М.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

BLOOD SERUM CHOLECYSTOKININ AND CLINICAL-FUNCTIONAL VARIABILITY OF BILIARY PATHOLOGY

Nemtsov L. M.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Немцов
Леонид Михайлович,
Nemtsov Leonid M.
E-mail:
lineae@tut.by

Немцов Л. М., д.м.н., профессор, Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь, кафедра пропедевтики внутренних болезней Витебский государственный Ордена Дружбы Народов медицинский университет
Nemtsov L. M., MD, professor, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, department of internal diseases propedeutics

Резюме

Цель работы — сопоставить уровни холецистокинина (ССК) в сыворотке крови и характер эвакуаторной функции желчного пузыря (ЖП) у пациентов с клинико-функциональными вариантами билиарной патологии.

Материалы и методы: 37 пациентов (16 мужчин и 21 женщины) с клинической манифестацией билиарной патологии, в том числе: хронический некалькулезный холецистит — 17, желчнокаменная болезнь — 14, дисфункция желчного пузыря — 6. Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей (6 мужчин и 8 женщин). Клиническую манифестацию оценивали на основе клинических критериев билиарной дисфункции (Рим-III, 2006) с выделением симптомного и малосимптомного вариантов. Опорожнение ЖП исследовали во время динамической эхографии билиарной системы после пробы с энтеральным холекинетиком сорбитом. Концентрацию в сыворотке крови холецистокинин-октапептида ССК — 26–33 исследовали методом РИА.

Результаты: Базальная и стимулированная концентрации ССК в сыворотке крови не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) с контрольной группой у обследованных пациентов в целом, так и в подгруппах пациентов, сформированных по диагнозу билиарной патологии и по характеру опорожнения ЖП. Повышение стимулированной концентрации ССК обнаружено у пациентов с симптомным вариантом. Снижение процента концентрации ССК (Δ ССК) после приема сорбита выявлено в подгруппе пациентов с малосимптомным вариантом. Снижение чувствительности ЖП к ССК обнаружено в подгруппах пациентов с гипокINETической дискинезией ЖП и с симптомным вариантом билиарной патологии.

Заключение: Чувствительность нейромышечного аппарата ЖП к ССК ассоциируется с клинико-функциональной вариантностью билиарной патологии.

Ключевые слова: билиарная патология, дисмоторика желчного пузыря, холецистокинин. cholecystokinin-octapeptide-ССК-26–33 was examined by RIA.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 112 (12):24–29

Summary

Results: Basal and stimulated serum CCK concentrations were not statistically significant differences ($p > 0.05$) with the control group in patients studied in the whole and in patients subgroups, formed by the diagnosis of biliary pathology and the character of gallbladder emptying. Increased stimulated CCK concentration was found in patients with symptomatic variants. Reduce of serum cholecystokinin concentration growth (Δ CCK) after intake of Sorbitol was revealed in subgroup of patients with low-symptom variant. Reduced sensitivity of the gallbladder to CCK was observed in subgroups of patients with gallbladder hypokinetic dyskinesia and one with symptomatic variant of biliary pathology.

Conclusion: The sensitivity of the gallbladder neuromuscular apparatus to CCK is associated with clinical and functional variability of the biliary pathology.

Keywords: biliary pathology, gallbladder dysmotility, cholecystokinin

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 112 (12):24–29

Введение

Холецистокинин (ССК, устаревшее название панкреозимин) — представляет собой группу сходных пептидов, осуществляющих до некоторой степени специфическую гормональную активность в пищеварительном тракте, связанную со стимулированием опорожнения желчного пузыря (ЖП) и расслабления сфинктера Одди (СО), и выполняет функции медиатора в центральной нервной системе [1]. Исследования, посвященные ССК, сохраняют актуальность в связи с широкой распространенностью и медико-социальной значимостью билиарной патологии, и с открывшимися фактами о роли ССК в возникновении функциональных расстройств желчевыводящих путей [2].

У здоровых людей прием пищи вызывает опорожнение ЖП на 75% исходного объема и более под влиянием ССК с участием нервных механизмов (центральный и местный гастродуоденальный рефлекс), реализующихся через холинэргические нервы [3]. Существует корреляция между концентрацией ССК в плазме крови и объемом ЖП. Выявлена линейная зависимость между стимулированным уровнем ССК и скоростью выделения пузырной желчи [4].

ССК вызывает релаксацию СО через опосредованный неадренергическими нехолинэргическими нервами механизм, связанный с выделением оксида азота и вазоактивного интестинального пептида (ВИП), действующими как постганглионарные нейротрансмиттеры [5].

Материал и методы исследования

Обследовано 37 пациентов с хроническими заболеваниями желчевыводящих путей (16 мужчин и 21 женщины) в возрасте 45,0 лет [38,0–51,0] в том числе: хронический некалькулезный холецистит — 17, желчнокаменная болезнь — 14, дисфункция желчного пузыря — 6. Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей (6 мужчин и 8 женщин) в возрасте 29,0 лет [19,0–43,0] с нормальными показателями моторно-эвакуаторной функции ЖП.

Диагноз «дисфункция ЖП» основывался на диагностических критериях функциональных расстройств ЖП и СО (Рим-III, 2006 г.) [9]. Диагноз «хронический холецистит» верифицировали на основании клинических данных, характерных изменений стенки ЖП по данным эхографии (толщина стенки более 3 мм, уплотнение и деформация стенки) и результатам исследования дуоденального аспириата порции «В» (микроскопия осадка) [10, 11]. Диагноз «желчнокаменная болезнь» по данным эхографии устанавливали при наличии конкрементов в просвете ЖП.

Критерии исключения из исследования: стадия обострения хронического холецистита и желчнокаменной болезни, активность воспалительного процесса в печени и поджелудочной железе, эрозивно-язвенная патология гастродуоденальной зоны в стадии обострения, признаки острой патологии или обострения заболеваний органов других систем.

У обследованных пациентов выделяли классический симптомный вариант клинической

Преобладающей формой ССК в сыворотке крови является ССК 26–33. Установлено, что нет значимых половых различий в уровне ССК сыворотки крови, а также у женщин в различные периоды менструального цикла [4]. Старение человека связано с повышением базальной и стимулированной (приемом жирной пищи) концентрации ССК в сыворотке крови [6].

Изменения сывороточной концентрации ССК-8 (снижение) и ВИП (подъем) в сыворотке крови могут быть важными причинами дисфункции СО и играть роль в формировании конкрементов ЖП [7]. Исследования выявили возможность парадоксальной реакции сфинктерного аппарата желчевыводящих путей на инфузию физиологических доз ССК в виде спазма СО, либо стойкого сокращения пузырного протока [5]. ССК вызывает сокращение ЖП, в то же время его высокая концентрация в крови тормозит опорожнение ЖП [8].

Для возникновения функциональных расстройств ЖП и СО могут иметь значение изменения стимулированной секреции ССК [5] и чувствительности нервно-мышечного аппарата желчевыводящей системы к ССК [3, 9].

Цель работы — сопоставить уровни ССК в сыворотке крови и характер эвакуаторной функции ЖП у пациентов с клинико-функциональными вариантами билиарной патологии.

манифестации — симптомокомплекс устойчивой интенсивной рецидивирующей боли в правом верхнем квадранте живота и/или в эпигастрии, соответствующий клиническим критериям функционального расстройства ЖП и СО (Рим-III, 2006). Малосимптомный клинический вариант, характерный для части пациентов с билиарной патологией [11, 12, 13], выделяли при наличии периодической боли и/или дискомфорта в правом верхнем квадранте живота неустойчивого уровня интенсивности и длительности (от 5–10 до 30 минут и более) в сочетании с диспепсической симптоматикой.

Трансабдоминальную эхографию (УЗИ) проводили на ультразвуковом сканере «Simiens Sonoline SL-1» (Германия) (линейный и конвексный датчики 3,5 МГц) натощак утром, не ранее чем через 8–12 часов после последнего приема пищи.. Нарушение опорожнения ЖП определяли во время динамической эхографии билиарной системы в течение 1 часа после пробы с энтеральным холекинетиком (20,0 г сорбита, растворенного в 100 мл воды) по снижению опорожнения ЖП менее 50,0% от исходного объема [11, 14, 15]. Рассчитывали коэффициент опорожнения ЖП (КО,%) по формуле:

$$КО = (V_n - V_m) / V_n \times 100\%,$$

где V_n — начальный тощачовый ЖП, V_m — минимальный объем к концу периода опорожнения ЖП.

Концентрацию холецистокинин-октапептида ССК-26–33 (Phoenix Pharmaceutical, Inc.; США) исследовали методом РИА. Для определения

Таблица 1.
Показатели динамической эхографии желчного пузыря у обследованных пациентов.

Подгруппы пациентов	Тошачовый объем ЖП (мл)	Фракция опорожнения ЖП (мл)	Коэффициент опорожнения ЖП (%)	Гипокинез ЖП (КО<50%)
	(Ме; 25%-75%)	(Ме; 25%-75%)	(Ме; 25%-75%)	[кол-во случаев, (%)]
Хронический холецистит (n=17)	13,1 * [11,7-23,7]	6,3 [4,8-17,5]	48,8 [38,7-57,9]	9 (52,9%)
Желчнокаменная болезнь (n=14)	29,7 [19,4-41,0]	14,5 [5,9-23,8]	50,0 [22,4-78,8]	7 (50,0%)
Дисфункция желчного пузыря (n=6)	20,5 [13,1-16,1]	7,7 [5,5-11,2]	43,1 [38,5-46,7]	5 (83,3%)
Все пациенты (n=37), в том числе:	23,7 [12,4-31,9]	8,4 [5,5-18,7]	46,5 [37,9-73,7]	21 (55,3%)
Симптомный вариант (n=31)	23,7 [13,1-32,4]	8,4 [5,5-18,8]	44,4 [30,8-74,6]	18 (58,1%)
Малосимптомный вариант (n=6)	12,3 [11,6-24,4]	6,1 [4,0-13,7]	49,6 [37,9-53,6]	3 (50,0%)
Контрольная группа (n=14)	21,1 [16,4-27,9]	11,8 [8,4-17,3]	60,3 [51,5-63,6]	14 (100%)

Примечание:
*- p<0,05 относительно желчнокаменной болезни (по критерию Манна-Уитни), ЖП — желчный пузырь, КО — коэффициент опорожнения желчного пузыря, Ме — медиана, [25%-75%] — интерквартильный размах.

Таблица 2.
Показатели уровня холецистокинина в сыворотке крови у обследованных пациентов.

Показатели (Ме; 25%-75%)	Хронический холецистит (n=17)	Желчно-каменная болезнь (n=14)	Дисфункция желчного пузыря (n=6)	Все пациенты (n=37)	Контроль (n=14)
	ССКб (пг/100 мкл)	34,9 [30,9-66,7]	43,7 [24,1-86,0]	31,7 [26,4-55,6]	36,5 [26,3-67,6]
ССКс (пг/100 мкл)	* 52,0 [36,7-77,7]	* 76,6 [50,0-106,8]	* 59,3 [37,2-76,7]	* 59,0 [37,2-85,8]	* 53,8 [41,6-85,6]
ΔССК (пг/100 мкл)	13,5 [7,0-16,1]	19,4 [8,4-28,8]	11,5 [9,6-27,0]	13,9 [8,4-24,9]	16,3 [7,8-32,8]
КО/ΔССК (%/пг/100 мкл)	3,7 [2,0-7,0]	2,3 [0,7-10,4]	3,4 [1,9-4,5]	3,2 [1,4-7,0]	3,8 [2,0-5,6]
КО/ССКс (%/пг/100 мкл)	0,9 [0,5-1,0]	0,7 [0,4-1,1]	0,9 [0,7-1,2]	0,8 [0,5-1,1]	1,3 [0,7-1,6]

Примечание:
*- p<0,05 относительно базальной концентрации холецистокинина (по критерию Вилкоксона), ССКб – базальная концентрация холецистокинина, ССКс – стимулированная концентрация холецистокинина, ΔССК – разность между стимулированной и базальной концентрацией холецистокинина, КО – коэффициент опорожнения желчного пузыря, [25%-75%] – интерквартильный размах, Ме – медиана.

Таблица 3.
Показатели концентрации холецистокинина в плазме крови в подгруппах пациентов с различным характером опорожнения желчного пузыря.

Показатели (Ме; 25%-75%)	Характер опорожнения желчного пузыря		Контроль (n=14)
	Гипокинез (n=21)	Нормокинез (n=16)	
ССКб (пг/100 мкл)	34,9 [26,3-69,5]	38,9 [28,2-67,2]	37,1 [23,8-57,2]
ССКс (пг/100 мкл)	53,4 * [36,7-85,8]	73,4 * [43,4-80,2]	53,8 * [41,6-85,6]
ΔССК (пг/100 мкл)	13,9 [9,6-21,0]	14,8 [7,7-26,3]	16,3 [7,8-32,8]
КО/ΔССК (%/пг/100 мкл)	** 0,5 [0,4-1,0]	0,9 [0,8-1,2]	1,3 [0,7-1,6]
КО/ССКс (%/пг/100 мкл)	** 2,4 [1,2-4,8]	3,8 [2,3-9,2]	3,8 [2,0-5,6]

Примечание:
*- p<0,05 относительно базальной концентрации холецистокинина (по критерию Вилкоксона), **- p<0,05 относительно нормокинеза (по критерию Манна-Уитни), ССКб — базальная концентрация холецистокинина, ССКс — стимулированная концентрация холецистокинина, ΔССК — разность между стимулированной и базальной концентрацией холецистокинина, КО — коэффициент опорожнения желчного пузыря, [25%-75%] — интерквартильный размах, Ме — медиана.

Таблица 4.
Показатели концентрации холецистокинина в плазме крови в подгруппах пациентов с клиническими вариантами.

Показатели (Ме; 25%-75%)	Клиническими вариантами		Контроль (n=14)
	Симптомный вариант (n=31)	Малосимптомный вариант (n=6)	
ССКб (пг/100 мкл)	42,4 [25,5-69,8]	34,9 [34,9-36,5]	37,1 [23,8-57,2]
ССКс (пг/100 мкл)	* (**) 76,7 [43,3-91,6]	* (***) 36,7; [36,7-43,5]	53,8 * [41,6-85,6]
ΔССК (пг/100 мкл)	16,0 [9,9-27,0]	** (***) 1,8 [1,1-7,0]	16,3 [7,8-32,8]
КО/ΔССК (%/пг/100 мкл)	** 2,5 [1,4-4,8]	** (***) 14,6 [3,7-21,1]	1,3 [0,7-1,6]
КО/ССКс (%/пг/100 мкл)	0,7 [0,4-1,0]	1,0 [0,9-1,3]	3,8 [2,0-5,6]

Примечание:
*- p<0,05 относительно базальной концентрации холецистокинина (по критерию Вилкоксона), ** — p<0,05 относительно контрольной группы (по критерию Манна-Уитни), *** — p<0,05 относительно подгруппы пациентов с симптомным вариантом (по критерию Манна-Уитни), ССКб — базальная концентрация холецистокинина, ССКс — стимулированная концентрация холецистокинина, ΔССК — разность между стимулированной и базальной концентрацией холецистокинина, КО — коэффициент опорожнения желчного пузыря, [25%-75%] — интерквартильный размах, Ме — медиана.

базальной концентрации ССК в сыворотке крови забор анализа проводили утром натощак (ССК_б). Стимулированную концентрацию ССК (ССК_с) в сыворотке крови оценивали в момент максимального опорожнения ЖП (по данным динамической эхографии), как правило, на 25–30 минут после приема 20,0 г сорбита. Рассчитывали разность между стимулированной и базальной концентрацией ССК (ΔССК). Оценивали чувствительность ЖП к ССК по величине соотношений:

$$КО/ССКс;$$

$$КО/ΔССК;$$

Результаты исследования

Клиническая манифестация у 31 из обследованных пациентов (83,8%; ДИ 95% 69,9–94,0) статистически значимо чаще соответствовала симптомному варианту (малосимптомный вариант — 16,2%; ДИ95% 6,0–30,1).

По данным динамической эхографии с сорбитом у более половины обследованных пациентов обнаружено снижение опорожнения ЖП (56,8%; ДИ95% 40,2–72,6). Статистически значимых различий показателей эффективности опорожнения ЖП в подгруппах обследованных пациентов не выявлено (таблица 1).

Во время холекинетической пробы с сорбитом к моменту максимального сокращения ЖП (в среднем через 30 минут) происходило статистически значимое ($p < 0,05$) повышение концентрации ССК в плазме крови как у обследованных пациентов с заболеваниями билиарной системы (ЖКБ, хронический некалькулезный холецистит, дисфункция ЖП), так и в контрольной группе. Показатели как базальной (утром натощак), так и стимулированной (через 30 минут после приема 20,0 г холекинетика сорбита) концентрации ССК в сыворотке крови, а также чувствительности нейромускульного аппарата ЖП к ССК, определяемой по величине соотношений КО/ССК_с и КО/ΔССК, не имели статистически значимых различий с контрольной группой у обследованных пациентов в целом и в подгруппах пациентов, сформированных по диагнозу билиарной патологии (таблица 2).

Не обнаружено статистически значимых различий базальной и стимулированной концентрации ССК (и разности между ними ΔССК) в подгруппах пациентов с различным характером опорожнения ЖП и в контрольной группе (табл. 3). В подгруппах

где КО — коэффициент опорожнения ЖП, ССК_с — стимулированная концентрация ССК, ΔССК — разность между стимулированной и базальной концентрацией ССК.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ “Statistica”, версия 6.0. Количественные данные были представлены как медиана и интерквартильный размах (Me, 25%–75%). В качестве непараметрических критериев использовались: для сравнения двух вариационных рядов — критерий Манна-Уитни (U), в случае попарно связанных выборок — критерий Вилкоксона (T), различия считали достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$).

пациентов с различным характером опорожнения ЖП к моменту максимального сокращения ЖП происходило статистически значимое повышение концентрации ССК в сыворотке крови ($p < 0,05$). У пациентов с гипокинетической дискинезией ЖП обнаружено снижение чувствительности ЖП к стимулированной концентрации ССК и к приросту концентрации ССК, определяемая по показателям КО/ССК_с и КО/ΔССК, по сравнению с пациентами с нормальной моторно-эвакуаторной функцией ЖП ($p < 0,05$).

Стимулированная концентрация ССК во время холекинетической пробы с сорбитом статистически значимо превышала базальный уровень в подгруппах пациентов с симптомным и малосимптомным вариантами ($p < 0,05$) (таблица 4). Обнаружено повышение стимулированной концентрации ССК в подгруппе пациентов с симптомным вариантом, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с малосимптомным вариантом прирост концентрации холецистокинина (ΔССК) после приема энтерального холекинетика сорбита был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с симптомным вариантом и с контрольной группой ($p < 0,005$).

Чувствительность ЖП к повышению концентрации ССК в плазме крови, определяемая по показателю КО/ΔССК [39], была статистически значимо снижена в подгруппе пациентов с симптомным вариантом, по сравнению с пациентами с малосимптомным вариантом и с контрольной группой ($p < 0,05$). У пациентов с малосимптомным вариантом чувствительность ЖП к повышению концентрации ССК в плазме крови была статистически значимо выше ($p < 0,05$), по сравнению с контролем.

Обсуждение полученных результатов

Литературные данные о концентрации ССК в сыворотке крови при билиарной патологии и о взаимосвязи секреции ССК и моторики ЖП и СО у пациентов с билиарной патологией носят неполный характер и в определенной степени противоречивы [5, 7, 8, 16]. С. Ruixin и соавторы (2004) установили [16], что уровни ССК-8 в сыворотке крови у пациентов с холелитиазом значительно выше, по сравнению с контролем, а после холецистэктомии

уровни ССК снизились ($p < 0,05$). По другим данным [8], у пациентов с холелитиазом и нормальной эвакуаторной способностью ЖП обнаружено снижение стимулированной секреции ССК. У пациентов с холелитиазом даже при нормальной стимулированной секреции ССК моторика ЖП была снижена.

Концентрация ССК $< 0,5$ нг/мл косвенно свидетельствует о наличии гипертонуса СО, а сочетание

этого показателя с характерными клиническими проявлениями, изменениями биохимических показателей крови во время приступа, при отсутствии органической патологии по данным УЗИ и ФЭГДС свидетельствует о наличии дисфункции СО функциональной природы [17].

При оценке концентрации ССК в крови необходимо учитывать возможность другой патологии, возникающей в результате чрезмерной или недостаточной секреции ССК. Дефицит ССК был описан в организме человека как часть полигландулярного аутоиммунного синдрома I типа, проявляющегося клинически как синдром мальабсорбции вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы [18]. Низкий уровень ССК описан при целиакии, дуоденитах, у пациентов с атрофией слизистой оболочки тонкого кишечника и в случаях *bulimia nervosa* [11]. В других исследованиях [19], при нарушениях пищевого поведения, включая нервную анорексию, и у пациентов в крови обнаружены повышенные уровни ССК. Повышенные уровни ССК были обнаружены у некоторых пациентов с хроническим панкреатитом, предположительно, вследствие пониженной секреции ферментов поджелудочной железы и прерывания регуляции обратной связи с выделением ССК. Концентрация ССК в плазме крови повышена при острых желудочно-кишечных инфекциях [20] и у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [21].

По данным литературы [11], ведущее значение в возникновении моторной дисфункции ЖП и СО ведущая роль принадлежит эндогенной недостаточности ССК и не исключается роль снижения чувствительности нервно-мышечного аппарата ЖП и СО к ССК.

Имеются данные [8, 16], что при холецистолитиазе у пациентов со сниженной эвакуаторной способностью ЖП имеет место снижение чувствительности ЖП к стимулированной концентрации ССК в плазме крови, а у пациентов с нормальной эвакуаторной способностью ЖП обнаружена

повышенная чувствительность гладкой мускулатуры ЖП к ССК.

В проведенном автором данной статьи исследовании у пациентов в целом и в подгруппах пациентов, сформированных по диагнозу билиарной патологии и по характеру опорожнения ЖП, не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) показателей базальной и стимулированной концентрации ССК в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. В то же время, в подгруппе пациентов с симптомным вариантом обнаружено повышение стимулированной концентрации ССК, а в подгруппе пациентов с малосимптомным вариантом — снижение прироста концентрации холецистокинина (Δ ССК) после приема сорбита, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В подгруппах пациентов с симптомным вариантом и гипокинезией ЖП выявлена резистентность ЖП к ССК, определяемая по снижению чувствительности ЖП к повышению концентрации ССК в сыворотке крови (показатели КО/ССКс и КО/ Δ ССК), по сравнению с контрольной группой.

Возможные механизмы резистентности ЖП и СО к ССК включают снижение количества ССК-рецепторов, дефекты ССК-А рецепторов и передачи сигнала в сочетании с аномальными ответами на окислительный стресс и воспалительные медиаторы, токсическое действие концентрированных растворенных желчных веществ, лейомиопатию ЖП и СО [11, 22, 23].

Одним из перспективных средств для преодоления резистентности ЖП к ССК является урсодезоксихолевая кислота (УХДК), упоминаемая экспертами в Римских-III критериях [9, 11]. УХДК как гидрофильная кислота, уменьшает избыток холестерина в миоцитах ЖП с литогенной желчью и нормализует эффекты окислительного стресса, повышая, таким образом, чувствительность билиарного тракта к ССК, что может быть применено в лечении как первичных, так и вторичных, функциональных расстройств билиарного тракта.

Заключение

Показатели базальной и стимулированной концентрации ССК в сыворотке крови у обследованных пациентов в целом, так и в подгруппах пациентов, сформированных диагнозом билиарной патологии и по характеру опорожнения ЖП, не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) с контрольной группой. У пациентов с симптомным вариантом билиарной патологии обнаружено повышение стимулированной концентрации ССК, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Литература

1. Кравец А. В., Кравец В. П. Исторические представления о поджелудочной железе. *Вестник СумДМУ: Серия «Медицина», 2008, № 1, С. 26–31.*
2. *Cawston E. E., Miller L. J. Therapeutic potential for novel drugs targeting the type 1 cholecystokinin receptor. British Journal of Pharmacology, 2010, vol. 159, no. 5, pp. 1009–1021.*
3. *Corazziari E., Shaffer E. A., Hogan W. J. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. Gut, 1999, vol. 45, suppl. 2, pp. 1148–1154.*
4. *Lilja P., Fried G. M., Wiener I. et al. Release of cholecystokinin in response to food and intraduodenal fat in pigs, dogs and man. Surgery Gynecology et Obstetrics, 1984, vol. 159, no. 6, pp. 557–661.*

5. Ballal M. A., Sanford P. A. Physiology of the Sphincter of Oddi: The present and the future? — part 2. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 2001, vol. 7, no. 1, pp. 6–21.
6. MacIntosh C. G., Andrews J. M., Jones K. L. et al. Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility. *Am J Clin Nutr*, 1999, vol. 69, no. 5, pp. 999–10061.
7. Zhang Z. H., Qin C. K., Wu S. D. et al. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide. *World J Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, no.16, pp. 4730–4736.
8. Lonovics J., Madacsy L., Szepes A. et al. Mechanisms and clinical aspects of biliary tract motility. *Scand J Gastroenterol*, 1998, vol. 33, suppl. 228, pp. 73–89.
9. Behar J., Corazzari E., Guelrud M. et al. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*, 2006, vol. 130, pp. 1498–1509.
10. Маев И. В., Самсонов А. А., Кучерявый Ю. А. Болезни билиарного тракта: учебное пособие.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2010.— 88 с.
11. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей.— М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2011.— 880 с.
12. Губергриц Н. Б., Фоменко П. Г. Современный прокинети́к итроприд в лечении диспепсии. *Внутрішня медицина*, 2009, № 3, С. 16–21.
13. Мовшович Б. Л., Юрицин Н. С., Осадчук М. М. Синдром правого подреберья: нозологический диагноз, программы вмешательства. *Ревматология и семейная медицина*, 2009, № 2, С. 93–98.
14. Pons V., Ballesta A., Ponce M. Dynamic ultrasonography in the diagnosis of gallbladder dysfunction: reliability of a simple method with easy clinical application. *Gastroenterol Hepatol*, 2003, vol. 26, no. 1, pp. 8–12.
15. Махов В. М., Ганеева М. Б. Дискинетический синдром при патологии билиарного тракта. *Рус. Мед. Журн.*, 2011, № 17, С. 27–32.
16. Ruixin C., Zhiwei W., Jian H. et al. Clinical significance of changes of plasma CCK-8 levels in patients with cholelithiasis. *Journal of Radioimmunology*, 2004, vol. 17, no. 5, pp. 336–337.
17. Винник Ю. С., Серова Е. В., Миллер С. В. и др. Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии. *Анналы хирургии*, 2012, № 6, С. 21–27.
18. Creutzfeldt W. Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I. *N Engl J Med*, 2001, vol. 345, no. 1, pp. 64–75.
19. Sayegh A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, vol. 114, pp. 277–316.
20. Leslie F. C., Thompson D. G., McLaughlin J. T. et al. Plasma cholecystokinin concentrations are elevated in acute upper gastrointestinal infections. *QJM*, 2003, vol. 96, no. 11, pp. 870–871.
21. Zhang H., Yan Y., Shi R. et al. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome. *Digestion*, 2008, vol. 78, pp. 72–76.
22. Xiao Z. L., Chen Q., Amaral J. et al. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol*, 1999, vol. 276, pp. 1401–1407.
23. Portincasa P.I., Di Ciaula A., van Berge-Henegouwen G. P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 2004, vol. 6, no. 2, pp. 151–162.